Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität zu Göttingen.
Direktor: Prof. Dr. Frey.

Die toxische Wirkung von Kaliummetabisulfit

($K_2S_2O_5$)

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der

Medizinischen Fakultät

der Georg August-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 15. 9. 1938

von

Herbert Reinhard

aus Göttingen

Göttingen.

Gedruckt bei August Schönhütte & Söhne, Grone-Göttingen.

1939.

Dekan: Prof. Dr. Krantz.
Berichterstatter: Prof. Dr. Frey
Tag der mündl. Prüfung: 18. Nov. 1938

Meiner lieben Mutter!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154001_0366

Es ist ein Fall von Vergiftung am Menschen durch Kaliummetabisulfit vorgekommen, und zwar durch Verwechslung mit Magnesiumsulfat. Mit der Duodenalsonde wurde eine $K_2S_2O_5$-Lösung injiziert, worauf nach wenigen Minuten Bewußtlosigkeit und Krämpfe auftraten, der Puls schwächer wurde und bald darauf der Tod eintrat. Bisher liegen im Schrifttum irgendwelche Erfahrungen über Vergiftungen mit Kaliummetabisulfit nicht vor; es führt dieser Vergiftungsfall zur Anlage der Arbeit.

Kaliummetabisulfit, auch Kaliumpyrosulfit genannt, ist ein Stoff, der seine praktische Anwendung in der Färberei und im Zeugdruck, vor allem aber in der Photographie erfährt. Das als Fixiersalz benutzte $Na_2S_2O_3$ (Natriumthiosulfat) hat als reine Lösung einen PH-Wert von über 9,0. Durch Zusatz von $K_2S_2O_5$ oder auch von Na HSO_3 wird das Fixierbad angesäuert und hat nunmehr einen PH-Wert von ca. 5,0. Der Grund für die Ansäuerung liegt in der Erhöhung der Haltbarkeit des Fixierbades. Die Oxydation von übertragenen Entwicklerresten und die Zersetzung von Silberthiosulfat wird verzögert. In gebrauchten Fixierbädern ist der Säuregehalt dann wieder auf einen PH-Wert von ca. 6,0 abgesunken. (Photographische Ind. 32 696—98 20/6. 1934).

Die praktische Darstellung des Kaliummetabisufit (Zeitschr. f. physikal. Chemie **110**. 435 (1924) erfolgt meist derart, daß man eine konzentrierte KOH-bzw. K_2CO_3-Lösung heiß mit SO_2 behandelt; aus der erkalteten Lösung kristallisiert dann $K_2S_2O_5$ aus:

$$2\ KOH + 2\ SO_2 \rightarrow K_2S_2O_5 + H_2O \text{ oder}$$

$$K_2CO_3 + 2\ SO_2 \rightarrow K_2S_2O_5 + CO_2.$$

Die Salze des Kalium und des Kalium sind von den Alkalisalzen die wichtigsten und die interessantesten, da sie einmal physiologischerweise dauernd im Organismus zu finden sind und ihnen hier wichtige Funktionen zufallen, andererseits teils in reichlichem Maße mit der Nahrung aufgenommen werden, teils als Medikamente (Mineral-

wasser etc.) verabfolgt werden. Es sind also bestimmte Mengen von Natrium- und Kaliumsalzen absolut ungiftig und sogar notwendig für den Organismus. Werden jedoch größere Mengen oder konzentriertere Lösungen aufgenommen, so üben sie schädigende Wirkungen aus.

Fragestellung:

Es gilt nun zu ermitteln, ob es sich bei einer Intoxikation mit $K_2S_2O_5$ in der Hauptsache um eine Kationwirkung (spez. Metallwirkung) handelt, ob das Säureanion die schädliche Komponente darstellt, ob die ätzende Säurewirkung oder die Konzentration vielleicht von Bedeutung ist oder ob eine kombinierte Kation- und Anionwirkung vorliegt.

Versuche.

I. Giftigkeit:

In Aalogie zu dem am Menschen vorgekommenen Vergiftungsfall wurden einem Kaninchen von 1800 g per os 30 ccm einer 25 % Lösung von Kaliummetabisulfit verabfolgt. Der Tod trat nach 17 Minuten unter folgenden Symptomen ein: Das Tier sitzt nach der Eingabe ziemlich reaktionslos da und macht einen erschöpften Eindruck. Nach einigen Minuten belebt sich die Respiration erheblich. Die Bewegungen sind unsicher und mühsam. Zum Schluß werden die Atemzüge unregelmäßig und es treten Krämpfe der Extremitätenmuskulatur auf. Nach 15 Minuten erfolgt Seitenlage, noch einige unregelmäßige Atemzüge, heftige Krämpfe (diese wurden in einem späteren Versuch am narkotisierten Kaninchen natürlich nicht gesehen) und nach 17 Minuten Atmungsstillstand.

In einer Reihe von weiteren Versuchen wurde Mäusen von ca. 20 g Gewicht mittels einer stumpfen Kanüle 0,2 ccm verschieden konzentrierter Lösungen von Kaliummetabisulfit in den Magen verabfolgt. Dabei liegt die minimal letale Dosis bei 2 g auf 1 kg Körpergewicht; bei dieser Dosis resultiert ein ziemlich einheitliches Vergiftungsbild. (S. Tab. I): Nach einigen heftigen Würg- und Abwehrbewegungen machen die Tiere einen müden und matten Eindruck und reagieren nur schwach auf äußere Reize. Nach ca. 3—4 Minuten wird die Atmung außerordentlich lebhaft und heftig.

Tabelle I. Nicht neutrale $K_2S_2O_5$-Lösung Mäusen per os verabfolgt.

Maus	Gew.	Menge	Symptome	Bemerkungen
1	20 g	0,2 ccm 5% $K_2S_2O_5$	Einige Würg- und Abwehrbewegungen nach der Eingabe.	Bleibt am Leben
2	20 g	0,2 ccm 5% $K_2S_2O_5$	Abwehrbewegungen nach der Eingabe, Würgen.	Bleibt am Leben
3	19 g	0,2 ccm 8% $K_2S_2O_5$	Würg- und Abwehrbewegungen. Nach 2 Min. etwas lebhafte Atmung.	Bleibt am Leben
4	20 g	0,2 ccm 10% $K_2S_2O_5$	Würg- und Abwehrbewegungen. Nach 3 Min. etwas lebhafte Atmung; im ganzen matt.	Bleibt am Leben
5	18 g	0,2 ccm 12% $K_2S_2O_5$	Abwehrbewegungen nach der Eingabe; schläfrig und matt, nur geringe Reaktion auf Berührung.	Nach 6 Min. erholt, frißt, bleibt am Leben.
6	20 g	0,2 ccm 15% $K_2S_2O_5$	Würg- und Abwehrbewegungen. Nach 3 Min. Atmungssteigerung, leichtes Zittern der Extremitäten.	Wieder erholt nach 8 Min., bleibt am Leben.
7	21 g	0,2 ccm 15% $K_2S_2O_5$	Abwehrbewegungen; nach 4 Min. heftige Atmung und klonische Krämpfe.	Wieder erholt nach 8 Min., bleibt am Leben
8	20 g	0,2 ccm 18% $K_2S_2O_5$	Nach Abwehrbewegungen müde nnd schläfrig; nach 4 Min. heftige und frequente Atmung; klonische Krämpfe.	Nach 7 Min. hören die Krämpfe auf; Nach 11 Min. Atmung wieder normal. Tier frißt nach 14 Min. Bleibt am Leben
9	21 g	0,2 ccm 18% $K_2S_2O_5$	Heftige Würg- und Abwehrbewegungen; dann matter Eindruck. Nach 3½ Min. Atmungssteigerung und Krämpfe mit Zittern der Extremitäten.	Nach 12 Min. wieder erholt, bleibt am Leben
10	20 g	0,2 ccm 20% $K_2S_2O_5$	Abwehrbewegungen und Würgen. Nach 4 Min. Atmungssteigerung und heftige Krämpfe; Zucken der Extremitäten. Tier springt 30 cm hoch; nach 8 Min. Seitenlage und tonische Krämpfe; noch vereinzelte Zuckungen.	Exitus nach 10 Minuten
11	19 g	0,2 ccm 20% $K_2S_2O_5$	Abwehrbewegungen und Würgen; Atmungssteigerung und Krämpfe nach 3 Min. Seitenlage nach 7 Min.	Exitus nach 8 Minuten
12	20 g	0,2 ccm 20% $K_2S_2O_5$	Abwehrbewegungen und Würgen; Atmungssteigerung und Krämpfe nach 4 Min. (Maus springt hoch). Seitenlage nach 6 Min.	Exitus nach 6½ Minuten
13	20 g	0,2 ccm 20% $K_2S_2O_5$	Würg- und Abwehrbewegungen; Atmungssteigerung und Krämpfe nach 5 Min. (Krämpfe leicht).	Erholt sich nach 13 Min. und bleibt am Leben
14	20 g	0,2 ccm 20% $K_2S_2O_5$	Abwehrbewegungen und Würgen; Atmungssteigerung nach 4 Min. Krämpfe nach 5 Min. Seitenlage nach 7 ½ Min.	Exitus nach 8½ Minuten
15	20 g	0,2 ccm 20% $K_2S_2O_5$	Würg- und Abwehrbewegungen nach der Eingabe; Atmungssteigerung nach 3, Krämpfe nach 5 Min. Seitenlage und Exitus nach 9 Min.	Exitus nach 9 Minuten
16	20 g	0,2 ccm 50% $K_2S_2O_5$	Nach Eingabe Würg- und Abwehrbewegungen; Atmungssteigerung nach 3, Krämpfe nach 4 Min. Seitenlage und tonische Starre nach 6 Min.	Exitus nach 8 Minuten

Es treten Krämpfe auf, die Extremitäten beginnen zu zittern. Vereinzelt wurden Zuckungen beobachtet, durch die die Tiere Sprünge vollführen (bis zu 30 cm Höhe). Nach etwa 7—9 Minute lassen die Krämpfe etwas nach und die Atmung wird unregelmäßiger; es erfolgt darauf Seitenlage, noch vereinzelte Krämpfe und Atmungsstillstand.

Wird die Konzentration bei Verabfolgung der gleichen Anzahl von ccm der Lösung verringert (0,2 ccm in 5—18 % Lösung), so tritt nie der Tod ein. Die Atmung wird auch hier heftig und frequent unter Beteiligung der Atemhilfsmuskulatur; in vereinzelten Fällen treten leichte Krämpfe auf, die aber sehr bald aufhören. Nach kurzer Zeit wird die Atmung wieder ruhiger und normal. (S. Tab. I).

Bei Wiederholung eines gleichen Versuches, also Verabfolgung von 0,2 ccm $K_2S_2O_5$ in 10 % Lösung, an der gleichen Maus in Abständen von ¾—2 Stunden, bietet sich dasselbe Bild: Das Tier bleibt unter genau denselben Symptomen wie bei den ersten Versuchen am Leben. (S. Tab. II).

Tabelle II.

Nicht neutrale $K_2S_2O_5$-Lösung (10 %) einer Maus in Abständen per os verabfolgt.

Maus	Gew.	Menge	Symptome	Bemerkungen
1	20 g	0,2 ccm 10% $K_2S_2O_5$	Würg- und Abwehrbewegungen nach der Eingabe; nach 2½ Min. etwas lebhafte Atmung. Matt.	Bleibt am Leben.
Dieselbe Maus nach 2 Std.	„	„	Würg- und Abwehrbewegungen, Atmungssteigerung nach 3 Min. Tier ist schläfrig und reaktionslos.	Bleibt am Leben.
Dieselbe Maus wieder nach 1 Std.	„	„	Würg- und Abwehrbewegungen; Atmungssteigerung nach 2 Min. darauf Mattigkeit und leichtes Zittern der Extremitäten.	Bleibt am Leben.
Dieselbe Maus wieder nach 1 Std.	„	„	Würg- unn Abwehrbewegungen, nach 2 Min. heftigere Atwung; leichte klonische Krämpfe.	Bleibt am Leben.
Dieselbe Maus wieder nach ¾ Std.	„	„	Nach 1½ Min. lebhafte Atmung; nach 4 Min. Krämpfe und Zittern der Extremitäten. Erholung nach 12 Min.	Bleibt am Leben.

Daß diese verhältnismäßig großen Mengen von zugeführtem Kalium keine toxischen Wirkungen entfalten können, ist dadurch zu erklären, daß die Kaliumsalze als harnfähige Substanzen in eben

dem gleichen Maße ausgeschieden werden, wie sie resorbiert werden, sodaß bei erneuter Zuführung des Stoffes nach einiger Zeit schon kein Kalium mehr im Körper vorhanden ist. Die schädigende Wirkung des Kaliums, die in einer stärkeren Anhäufung im Blut zu suchen ist, wird hier durch die Ausscheidung unterbunden.

Es bleibt noch zu erwähnen, daß bei Darreichung höherer Konzentrationen in den Magen die Zeit von der Verabfolgung des Stoffes bis zum eingetretenen Tode bei solchen Tieren eine viel kürzere ist, die vorher einige Stunden (4—5) gehungert hatten; dabei sind auch die beschriebenen Symptome noch deutlicher zu beobachten. (S. Tab, III).

Tabelle III.

Nicht neutrale $K_2S_2O_5$-Lösung Mäusen, die vorher gehungert hatten, per os verabfolgt.

Maus	Gew.	Menge	Symptome	Bemerkungen
1 4 Std. gehungert	19 g	0,2 ccm 20 % $K_2S_2O_5$	Nach der Eingabe heftigste Würgbewegungen. Nach 2 Min. außerordentlich frequente Atmung mit klonischen Krämpfen, Sprüngen und Zittern; nach 3 Min. Seitenlage.	Exitus nach 3 Min.
2 4 Std. 15Min. gehungert	20 g	„	Heftigste Abwehr- und Würgbewegungen. Lebhafte Atmung, klonische Krämpfe und Zittern der Extremitäten nach 1½ Min. Atmungsberuhigung nach 2 Min. Bald darauf Seitenlage und noch vereinzelte Zuckungen.	Exitus nach 2½ Min.
3 5 Std. gehungert	21 g	„	Nach Würg- und Abwehrbewegungen lebhafte Atmung, nach 2 Min. krampfhaftes Zucken, Seitenlage und tonische Starre.	Exitus nach 4 Min.
4 5 Std. 10Min. gehungert	20 g	„	Heftiges Würgen und Abwehrbewegungen nach der Eingabe; Atmungssteigerung nach 2 Min. dann heftige Krämpfe und Zuckungen. Krampfhaftes Springen. Bald darauf Seitenlage.	Exitus nach 3½ Min.

Diese Tatsache steht offenbar in ursächlichem Zusammenhang mit einer relativ schnelleren Resorption.

Aus den dargestellten Versuchsergebnissen ergibt sich ein gleicher Symptomenkomplex, wie er als charakteristisch für eine Kaliumvergiftung angesehen wird. (Beim Kaltblüter: Beeinflussung der Herzaktion im Sinne einer Verlangsamung, Unregelmäßigkeit des Schlages und schließlich diastolischer Stillstand, Lähmung der Rumpfmuskulatur. Beim Säugetier: Beschleunigte Respiration, Absinken des Blutdrucks, Erstickungskrämpfe und Herztod).

Die entsprechende Wirksamkeit von $K_2S_2O_5$ wird auch bei subcutaner Injektion sowohl an Mäusen wie an Fröschen beobachtet. Entsprechend der schnelleren Anhäufung im Blut ist auch die Zeit bei Tieren gleichen Körpergewichtes bis zum Tode hier geringer. Während bei der Resorption durch den Magen die Mäuse etwa nach 8—10 Minuten zugrunde gehen, so beträgt die Zeit bis zum Tode auf die minimal letale Dosis bei subkutaner Injektion 4—6 Minuten. Die letale Dosis von $K_2S_2O_5$-Lösung bei subkutaner Injektion liegt bei Mäusen bei 0,6 g auf 1 kg Körpergewicht. (S. Tab. IV).

Tabelle IV.

Nicht neutrale $K_2S_2O_5$-Lösung Mäusen subcutan verabfolgt.

Maus	Gew.	Menge	Symptome	Bemerkungen
1	20 g	0,3 ccm 2% $K_2S_2O_5$	Nach 2 Min. lebhafte Atmung, nach 3½ Min. wiederholtes plötzliches Aufspringen; dann Erholung.	Bleibt am Leben.
2	22 g	0,3 ccm 3% $K_2S_2O_5$	Atmungssteigerung nach 1½ Min. vereinzelte Zuckungen, dann Erholung.	Bleibt am Leben.
3	19 g	0,3 ccm 4% $K_2S_2O_5$	Atmungssteigerung nach 4 Min. Nach 5 Min. leichte Krämpfe, dann Erholung.	Bleibt am Leben.
4	20 g	0,3 ccm 4% $K_2S_2O_5$	Nach 2 Min. heftige Atmung, wiederholte Sprünge und Erschöpfter Zustand. Nach 3 Min. wird die Atmung unregelmäßiger, nach 5 Min. tonische und nach 5½ Min. klonische Krämpfe. Seitenlage nach 6 Min.	Exitus nach 6 Min.
5	21 g	0,3 ccm 4% $K_2S_2O_5$	Atmungssteigerung nach 1 Min., matt. Nach 3 Min. heftige Krämpfe nach 4 Min., Starre und Seitenlage.	Exitus nach 4 Min.
6	20 g	0,3 ccm 4% $K_2S_2O_5$	Atmungssteigerung nach 1½ Min., erschöpfter Eindruck. Klonische Krämpfe nach 4 Min., Seitenlage nach 4½ Min.	Exitus nach 5 Min.
7	22 g	0,3 ccm 4% $K_2S_5O_5$	Lebhafte Atmung nach 1 Min. Springen, aber sonst im ganzen matter Eindruck. Krämpfe nach 3 Min.; tonische Starre nach 5 Min., dann Seitenlage.	Exitus nach 5 Min.

Die Symptome nnter denen die Tiere zugrunde gehen, sind auch hier wieder ähnlich denen mit resorptiver Wirkung: Heftige und frequente Atmung bei allgemein erschöpftem Zustand; die Atemzüge werden unregelmäßig und hören schließlich auf; dabei treten heftige tonische und klonische Krämpfe auf.

Auch hier ergibt sich wieder, daß die mehrfach in Abständen von 30 Minuten verabfolgte Menge des Stoffes in der noch nicht

letalen Dosis keine Summationswirkung erfährt, sondern wie bei der peroralen Verabfolgung inzwischen ausgeschieden wird. (S. Tab. V).

Tabelle V.

Nicht neutrale $K_2S_2O_5$-Lösung in Abständen einer Maus subcutan verabfolg.

Maus	Gew.	Menge	Symptome	Bemerkungen
1	21 g	0,3 ccm 2% $K_2S_2O_5$	Nach 2 Min. Atmungssteigerung, nach 3 Min. Erholung.	Bleibt am Leben.
Dieselbe Maus nach 30 Min.	„	„	Lebhafte Atmung nach 1 Min., sitzt ruhig und matt. Sonst keine Symptome.	Bleibt am Leben.
Dieselbe Maus nach wieder30Min.	„	„	Atmungssteigerung. Matt. Leichtes Zittern der Extremitäten.	Bleibt am Leben.
Dieselbe Maus nach wieder30Min.	„	„	Nach 1 Min. lebhafte und unregelmäßige Atmung. Krämpfe nach 4 Min. nach 6 Min. Erholung.	Bleibt am Leben.

An weiteren Versuchen bei Fröschen wurde die gleiche Giftigkeit von Kaliummetabisulfit in höheren Konzentrationen festgestellt. Die verschiedenen Lösungen wurden den Fröschen in den Brustlymphsack gespritzt. Die minimal letale Dosis beträgt hier 0,8 g auf 1 kg Körpergewicht. Als Symptome der Vergiftung ergeben sich: Meist machen die Tiere nach der Eingabe einen matten und erschöpften Eindruck; es treten vielfach Lähmungen der hinteren Extremitäten auf oder auch allgemeine Lähmungen; Spontansprünge werden nicht ausgeführt. Es besteht außerdem eine Reaktionslosigkeit auf äußere Reize. Zum Schluß treten Krämpfe der Rumpfmuskulatur auf. Die Heftigkeit der Symptome und die Zeit bis zum Tode richtet sich nach der Höhe der Konzentration der verabfolgten Lösung (S. Tab. VI). Bei der Sektion steht das Herz meist in prall diastolischer Füllung.

II. Vergleich der Giftigkeit des Kaliumsalzes mit der des Natriumsalzes.

Ob es sich bei unserem Stoff um eine Kaliumwirkung handelt, läßt sich entscheiden durch den Vergleich der Wirkung von Kaliummetabisulfit und Natriummetabisulfit. Da das Natrium im allgemeinen für ungiftig gilt, werden die gleichen Versuche mit den entsprechenden Natriummetabisulfitlösungen wiederholt,

Tabelle VI.

Nicht neutrale $K_2S_2O_5$-Lösung Fröschen in den Lymphsack injiziert.

Frosch	Gew.	Menge	Symptome	Bemerkungen
1	27 g	0,2 ccm 5 % $K_2S_2O_5$	Nach 10 Min. Lähmung der hinteren Extremitäten, keine Sprünge, (auch nicht auf Reize) vordere Extremitäten in Beugehaltung. Erholung nach ca. 15 Min.	Bleibt am Leben.
2	26 g	0,2 ccm 5 % $K_2S_2O_5$	Nach der Eingabe lebhafte Sprünge, dann ruhiger und matt; nach 10 Min. Lähmung der hinteren Extremitäten (auch auf äußere Reize keine Sprünge mehr) Erholung nach 15 Min.	Bleibt am Leben.
3	22 g	0,2 ccm 8 % $K_2S_2O_5$	Nach 6 Min. Lähmung der hinteren Extremitäten, nur sehr schleppende Bewegungen. Erholung ca. nach 20 Min.	Bleibt am Leben.
4	25 g	0,2 ccm 8 % $K_2S_2O_5$	Nach der Injection matter Eindruck. Lähmung der hinteren Extremitäten; die vorderen Extremitäten in Beugehaltung. Keine Sprünge. Erholt sich nach ca. 20 Min.	Bleibt am Leben.
5	27 g	0,2 ccm 10 % $K_2S_2O_5$	Nach 10 Min. Lähmung der hinteren Extremitäten. Keine Spontansprünge; stützt sich auf die rechte Vorderhand. Nach 25 Min. Aufbäumen und Krämpfe.	Exitus nach 35 Min. (Herz steht in Diastole).
6	26 g	0,2 ccm 10 % $K_2S_2O_5$	Nach 4 Min. allgemeine Lähmung, keine Spontansprünge, matt und reaktionslos. Noch vereinzelte Zuckungen. Erholt sich nach 20 Min.	Bleibt am Leben.
7	22 g	0,2 ccm 12 % $K_2S_2O_5$	Nach 4 Min. matt und allgemeine Lähmung. nach 22 Min. Krämpfe der hinteren Extremitäten.	Exitus nach 40 Min. (Herz: Vorhöfe prall gefüllt, Ventrikel stehen in Systole),
8	19 g	0,2 ccm 12 % $K_2S_2O_5$	Erschöpfter Eindruck nach 6 Min.; auch auf äußere Reize keine Sprünge. Nach 10 Min. allgemeine Lähmung und reaktionslos.	Exitus nach 23 Min. (Herz steht in Diastole).
9	22 g	0,2 ccm 15 % $K_2S_2O_5$	Sofort nach der Eingabe shockähnlicher Zustand; nach 4 Min. völlig matt und reaktionslos. Allgemeine Lähmung; keine Kontraktur; nach 12 Min. treten Krämpfe auf.	Exitus nach 30 Min. (Herz steht in Diastole).
10	29 g	0,2 ccm 15 % $K_2S_2O_6$	3 Min. nach der Eingabe matt, keine Spontansprunge. Allmählich tritt allgemeine Lähmung ein; nach 31 Min. Zittern der Extremitäten und Krämpfe.	Exitus nach 42 Min. (Herz: Vorhöfe diastolisch, Ventrikel kontrahiert).
11	21 g	0,2 ccm 18 % $K_2S_2O_5$	Sofort nach Eingabe shockartiger Zustand; liegt nach 6 Min. in Rückenlage; Krämpfe der hinteren Extremitäten. Keine Spontansprüng mehr.	Exitus nach 19 Min. (Herz steht in Diastole).
12	22 g	0,2 ccm 18 % $K_2S_2O_5$	Reagiert nach 4 Min. nicht mehr auf äußere Reize; keine Spontansprünge. Nach 10 Min. Krämpfe der hinteren Extremitäten und Rückenlage.	Exitus nach 12 Min. (Herz steht in Diastole).
13	19 g	0,2 ccm 20 % $K_2S_2O_5$	Bleibt nach Injection in Rückenlage liegen; Beine sind angezogen, nach 4 Min. einige Zuckungen und vereinzelt krampfhafte Sprünge.	Exitus nach 6 Min. (Herz: Vorhöfe prall gefüllt, Ventrikel kontrahiert).
14	22 g	0,2 ccm 20 % $K_2S_2O_5$	Nach 2 Min. Krämpfe und Strecken des Körpers. Vereinzelte Zuckungen d. hinteren Extremitäten.	Exitus nach 10 Min. (Herz steht in Diastole)

Tabelle VII.

Nicht neutrale $Na_2S_2O_5$-Lösung Mäusen per os verabfolgt.

Maus	Gew.	Menge	Symptome	Bemerkungen
1	22 g	0,2 ccm 15 % $Na_2S_2O_5$	Einige Würgbewegungen; nach 2 Min. etwas beschleunigte Atmung und matter Eindruck. Erholt sich.	Bleibt am Leben.
2	20 g	0,2 ccm 15 % $Na_2S_2O_5$	Würgbewegungen; nach 1 Min. Atmungssteigerung. Tier schleppt sich mühsam vorwärts, erholt sich aber bald.	Bleibt am Leben.
3	20 g	0,2 ccm 17,1 % $Na_2S_2O_5$	Nach 3 Min. leichtes Zittern der Extremitäten; etwas lebhafte Atmung.	Bleibt am Leben.
4	19 g	0,2 ccm 17,1 % $Na_2S_2O_5$	Nach einigen Abwehrbewegungen Atmungssteigerung; nach 4 Min. frißt das Tier wieder.	Bleibt am Leben.
5	22 g	0,2 ccm 20 % $Na_2S_2O_5$	Würgbewegungen; nach 3Min. Atmungssteigerung und Zittern des Kopfes.	Bleibt am Leben.
6	21 g	0,2 ccm 25 % $Na_2S_2O_5$	Heftige Würgbewegungen frequente Atmung. Matter Eindruck; reagiert nicht auf Reize; erholt sich nach 18 Min.	Bleibt am Leben.
7	20 g	0,2 ccm 25 % $Na_2S_2O_5$	Würgbewegungen; nach 2 Min. Atmungssteigerung. Schläfrig; schleppt sich mühsam vorwärts. Nach 7 Min. vereinzelte Krämpfe. Seitenlage nach 13 Min.	Exitus nach 14 Min.
8	22 g	0,2 ccm 25 % $Na_2S_2O_5$	Heftige Abwehrbewegungen; nach 2 Min. müde und matt. Atmungssteigerung; nach 6 Min. Zuckungen der Extremitäten; nach 7 Min. Seitenlage	Exitus nach 10 Min.
9	20 g	0,2 ccm 25 % $Na_2S_2O_5$	Würgbewegungen; darauf leichte Atmungssteigerung; etwas müde, erholt sich.	Bleibt am Leben.
10	19 g	0,2 ccm 25 % $Na_2S_2O_5$	Heftige Würg- und Abwehrbewegungen. nach 3 Min. Atmungssteigerung; keine Krämpfe.	Bleibt am Leben.
11	20 g	0,2 ccm 25 % $Na_2S_2O_5$	Würgen; Atmungssteigerung nach 2 Min. Nach 7 Min. Zittern und vereinzelt Sprünge. Nach einigen Krämpfen Seitenlage nach 8 Min.	Exitus nach 8 Minuten.
12	22 g	0,2 ccm 30 % $Na_2S_2O_5$	Nach Abwehrbewegungen schnell lebhafte Atmung; nach 4 Min. Krämpfe und Seitenlage.	Exitus nach 5 Minuten.
13	20 g	0,2 ccm 30 % $Na_2S_2O_5$	Heftige Würg- und Abwehrbewegungen; nach 3 Min. heftige Atmung. Nach 5 Min. vereinzelte Zuckungen, Zittern der Extremitäten. Seitenlage nach 10 Min.	Exitus nach 11 Minuten.
14	20 g	0,2 ccm 30 % $Na_2S_2O_5$	Abwehrbewegungen; nach 2 Min. Atmungssteigerung. Zittern der Extremitäten nach 3 Min. Keine Krämpfe. Seitenlage nach 8 Min.	Exitus nach 8 Minuten.
15	23 g	0,2 ccm 30 % $Na_2S_2O_5$	Abwehrbewegungen; lebhafte Atmung; nach 6 Min. vereinzelte Zuckungen, nach 8½ Min. Zittern und vereinzelte Sprünge.	Exitus nach 11 Minuten.

Bei einer 20% $K_2S_2O_5$-Lösung, 0,2 ccm Mäusen per os verabfolgt, gehen sämtliche Tiere unter den beschriebenen Symptomen nach 7—10 Minuten zugrunde. Nach Eingabe einer äquivalenten $Na_2S_2O_5$-Lösung, 0,2 ccm per os verabfolgt, bleiben sie ausnahmslos am Leben. Einige Zeit nach der Aufnahme des Stoffes werden die Tiere matt und schläfrig und reagieren nicht mehr sehr lebhaft auf äußere Reize: die Atmung wird gesteigert. Weiter zeigen sie keinerlei auffallende Symptome. Allmählich erholen sie sich und sind nach 15–20 Minuten wieder munter. Wird dagegen die Konzentration des Na-Salzes auf 25% erhöht, so gehen schon einzelne der Tiere zugrunde und bei 50% alle unter folgenden Erscheinungen: Man beobachtet Mattigkeit und kurze, heftige Atemzüge. Die Tiere schleppen sich nur mühsam fort bis sie sich schließlich auf die Seite legen. Zum Schluß treten bei einzelnen Tieren Krämpfe auf. Die letale Dosis für $Na_2S_2O_5$, Mäusen per os verabfolgt, beträgt 3,3 g auf 1 kg Körpergewicht. (S. Tab. VII). Auch hier sind die Symptome bei intracuter Verabfolgung ähnlich denen der peroralen. Bei subcutaner Injektion beträgt bei Mäusen die letale Dosis 0,9 g auf 1 kg Körpergewicht. Zunächst wird die Respiration etwas frequenter dann tritt ein Stadium der Erschöpfung und Mattigkeit ein, das immer weitergeht und in Seitenlage endet. Oft treten kurz vor dem Tode noch krampfhafte Zuckungen der Exträmitäten auf. (S. Tab. VIII).

Bei Fröschen liegt die akut letale Dosis bei 2 g auf 1 kg Körpergewicht nach Ablauf von ca. 4 Stunden zugrunde. Es besteht nach der Injektion eine geringe Mattigkeit und Reaktionslosigkeit. Spontansprünge werden nur selten ausgeführt: die Bewegungen sind mühsam schleppend und träge: nach einiger Zeit tritt eine allgemeine Lähmung ein. Bei höheren Konzentrationen bestehen kurz vor dem Tode Zuckungen der Extremitäten, die sich zu tetaniformen Krämpfen steigern können. (S. Tab. IX).

Bei den beschriebenen Versuchen mit $Na_2S_2O_5$ handelt es sich also um ein Salz, bei dem das Natrium nicht so giftig wirkt wie das Kalium des entsprechenden Salzes, da es nur in viel höheren Konzentrationen wirksam ist. Die letale Dosis bei der Maus beträgt von $K_2S_2O_5$ per os gegeben 2 g auf 1 kg Körpergewicht, während die des Natriumsalzes 3,3 g auf 1 kg Körpergewicht beträgt. Bei subcutaner Injektion liegt die tödtliche Dosis von Kaliummetabisulfit bei 0,6 und von Natriummetabisulfit bei 0,9 g

Tabelle VIII.

Nicht neutrale $Na_2S_2O_5$-Lösung Mäusen subcutan verabfolgt.

Maus	Gew.	Menge	Symptome	Bemerkungen
1	22 g	0,3 ccm 2 % $Na_2S_2O_5$	Leichte Atmungssteiger ng nach 2 Min.	Bleibt am Leben.
2	20 g	0,3 ccm 3 % $Na_2S_2O_5$	Nach 2 Min. Atmungssteigerung; matt.	Bleibt am Leben.
3	19 g	0,3 ccm 5 % $Na_2S_2O_5$	Nach 1 Min. Atmungssteigerung; sehr matt und schläfrig; nach 4 Min. krampfhafte Zuckungen. Erholung nach 8 Min.	Bleibt am Leben.
4	20 g	0,3 ccm 5 % $Na_2S_2O_5$	Nach 1 1/2 Min. Atmungssteigerung; dann sehr erschöpft. Vereinzelt Sprünge, Erholung nach 10 Min.	Bleibt am Leben.
5	20 g	0,3 ccm 5 % $Na_2S_2O_5$	Nach 2 1/2 Min. Atmungssteigerung. Zunächst unruhig, dann aber sehr matt. Leichte Krämpfe nach 6 Min. Erholung.	Bleibt am Leben.
6	22 g	0,3 ccm 6 % $Na_2S_2O_5$	Nach 1 Min. sehr frequente Atmung; nach 3 Min. matt und sehr erschöpft. Nach 4 Min. Zuckungen der Extremitäten und Seitenlage.	Exitus nach 4 Minuten.
7	19 g	0,3 ccm 6 % $Na_2S_2O_5$	Nach 2 Min. lebhafte Atmung; sehr matt, nach 3 Min. heftige Zuckungen und Seitenlage.	Exitus nach 4 Minuten.
8	23 g	0,3 ccm 6 % $Na_2S_2O_5$	Nach 3 Min. lebhafte Atmung; sehr unruhig, dann matt. Nach 5 Min. leichtes Zucken der Extremitäten und Springen; nach 12 Min. Erholung.	Bleibt am Leben.
9	20 g	0,3 ccm 6 % $Na_2S_2O_5$	Atmungssteigerung nach 2 Min.; erschöpft, nach 3 Min. heftige Krämpfe und Seitenlage.	Exitus nach 3 1/2 Minuten
10	18 g	0,3 ccm 6 % $Na_2S_2O_5$	Nach 2 Min. sehr lebhafte Atmung; nach 2 1/2 Min. Krämpfe der Extremitäten; nach 3 1/2 Min. Seitenlage und noch vereinzelt Zuckungen.	Exitus nach 4 Minuten.

auf 1 kg Körpergewicht. Bei Fröschen tötet von dem Kaliumsalz in den Lymphsack verabfolgt eine Menge von 0,8 g auf 1 kg Körpergewicht, während von dem gleichen Natriumsalz erst 2 g akut und ebenfalls 0,8 g auf 1 kg Körpergewicht nach längerer Zeit töten. Es besteht also ein großer Unterschied in der Wirksamkeit des Kaliummetabisulfit und des Natriummetabisulfit. Wenn auch dem Natrium in höheren Konzentrationen bestimmte Giftwirkungen zufallen (Mattigkeit, seltener Krämpfe, Verlangsamung der Herzschlagfolge), so ist doch die Differenz in der Wirksamkeit der beiden speziellen Salze so hoch, daß wir eine Kationwirkung erkennen müssen. Das Kalium ist demnach an der Vergiftung in hervorstechender Weise beteiligt.

Tabelle IX.

Nicht neutrale $Na_2S_2O_5$-Lösung Fröschen in den Lymphsack verabfolgt.

Frosch	Gew.	Menge	Symptome	Bemerkungen
1	22 g	0,2 ccm 5 % $Na_2S_2O_5$	Etwas matt, sonst keine auffälligen Symptome,	Bleibt am Leben.
2	24 g	0,2 ccm 5 % $Na_2S_2O_5$	Etwas matt, sonst keine auffälligen Symptome.	Bleibt am Leben.
3	20 g	0,2 ccm 8 % $Na_2S_2O_5$	Etwas erschöpft; erholt sich aber bald wieder.	Bleibt am Leben.
4	22 g	0,2 ccm 8 % $Na_2S_2O_5$	Etwas erschöpft; aber nach ca. 8 Min. wieder erholt.	Bleibt am Leben.
5	25 g	0,2 ccm 10 % $Na_2S_2O_5$	Zunächst noch nichts besonderes. Allmähliche Erschöpfung, die immer stärker wird. Keine Krämpfe.	Exitus nach 4½ Std. (Herz: Ventrikel syst. Vorhöfe diast).
6	27 g	0,2 ccm 10 % $Na_2S_2O_5$	Allmähliche Ermattung, die immer mehr zunimmt.	Exitus nach 4 Std. (Herz in Systole).
7	25 g	0,2 ccm 12 % $Na_2S_2O_5$	Allmähliche Ermattung, die langsam zunimmt.	Exitus nach 5 Std. (Herz in Systole).
8	20 g	0,2 ccm 12 % $Na_2S_2O_5$	Allmähliche Ermattung, die langsam zunimmt.	Exitus nach 4 Std. (Herz in Systole).
9	29 g	0,2 ccm 15 % $Na_2S_2O_5$	Allmähliche Ermattung, die langsam zunimmt.	Exitus nach 3¾ Std. (Herz in Systole).
10	27 g	0,2 ccm 15 % $Na_2S_2O_5$	Allmähliche Ermattung, die langsam zunimmt.	Exitus nach ca. 4 Std. (Herz in Systole).
11	25 g	0,2 ccm 18 % $Na_2S_2O_5$	Allmähliche Ermattung, die langsam zunimmt.	Exitus nach 2 Std. (Herz in Systole).
12	26 g	0,2 ccm 18 % $Na_2S_2O_5$	Allmähliche Ermattung, die langsam zunimmt; geringe Lähmung, aber springt etwas.	Exitus nach 2½ Std. (Herz: Ventrikel kontrahiert, Vorhof diastolisch).
13	20 g	0,2 ccm 20 % $Na_2S_2O_5$	Allmähliche Ermattung; nach 6 Min. Zittern und krampfhafte Zuckungen der Extremitäten.	Exitus nach 40 Min. (Herz in Systole).
14	24 g	0,2 ccm 20 % $Na_2S_2O_5$	Matt. Geringe Lähmung der hinteren Extremitäten; noch Spontansprünge, leichte Krämpfe nach 8 Min.	Exitus nach 1 Std. (Herz in Systole),
15	25 g	0,2 ccm 25 % $Na_2S_2O_5$	Springt, dann matt; nach 4 Min. Krämpfe. Keine Spontansprünge. Reaktionslos.	Exitus nach 14 Min. (Herz in Diastole).
16	27 g	0,2 ccm 25 % $Na_2S_2O_5$	Sehr matt; nach 3 Min. Zuckungen; Lähmung der hinteren Extremitäten, nach 9 Min. nochmals Krämpfe.	Exitus nach 11 Min. (Herz in Systole).
17	22 g	0,2 ccm 30 % $Na_2S_2O_5$	Springt heftig: schnappt nach Luft, allgemeine Lähmung nach 6 Min.	Exitus nach 8 Min. (Herz in Diastole).

III. Vergleich der sauren Lösungen mit neutralisierten.

Da die Lösung von $K_2S_2O_5$ sauer reagiert bleibt festzustellen in wieweit bei allen Versuchen der Säuregrad als solcher wirksam ist und die beobachtete heftige Atmung als kompensatorisch angesehen werden kann. Die injizierte oder resorbierte Säure braucht Alkali im Blut zur Neutralisation. Die dadurch entstehende Abnahme des Kohlensäurebindungsvermögens wird durch die Atmung kompensiert. Es ist dadurch anzunehmen, daß die bei der Neutralisierung der gegebenen Säure freiwerdende Kohlensäure die Atmung im Sinne einer Frequenzsteigerung beeinflußt. Es ergeben sich in der Heftigkeit der Atmung auch Unterschiede nach Injektion von saurer oder neutralisierter $K_2S_2O_5$-Lösung. Wenn auch nach Infusion neutraler Lösung eine erhöhte Ventilation eintritt — und das ist eine spezifische Kaliumwirkung —, so doch nicht in dem Maße, wie bei saurer Reaktion. In Analogieversuchen wurde Mäusen H_2SO_4 mit gleicher Anzahl der H-Ionen — gleicher Säuregrad — wie bei der zu untersuchenden letal wirkenden und sauer reagierenden Kaliumlösung in der gleichen absoluten Menge subcutan verabfolgt: Unmittelbar darauf setzt ca. 3—5 Minuten lang heftigere und frequentere Respiration ein, die dann wieder in normale Atembewegungen übergeht. Um die Beteiligung der Säure an der Vergiftung auszuschließen, wurden die Versuche an Mäusen und Fröschen wiederholt, und zwar mit den gleichen Konzentrationen der Natrium- und Kaliummetabisulfitlösungen, die sowohl subcutan als auch per os verabfolgt wurden, die aber jetzt durch Zusatz von Soda neutralisiert waren. Dabei ergab sich nirgends ein Unterschied, weder in der Giftigkeit noch in der letalen Dosis gegenüber der nicht neutralisierten Lösung; die Tiere zeigten genau die gleichen Symptome, wie sie früher beschrieben sind. Durch einen Versuch an Meerschweinchen wurden die früheren Versuche ergänzt: 2 Meerschweinchen von ca 700 g wurde in einem Fall 5 ccm einer 9% neutralen Lösung von Kaliummetabisulfit, im andern Fall 5 ccm einer 9 % sauren Lösung von Koliummetabisulfit subcutan injiziert. In beiden Fällen traten einige Minuten nach der Eingabe Atmungssteigerungen auf — nach saurer Lösung etwas heftiger — später Zittern der Extremitäten, klonische und tonische Krämpfe und nach 18 bzw. 20 Minuten kam es zum Exitus. Die Säurewirkung war also auch hier wie bei unseren früheren Versuchen ohne Bedeutung. (S. Tab. X).

Tabelle X.

Neutrale $K_2S_2O_5$-Lösung Meerschweinchen subcutan verabfolgt.

Nicht neutrale $K_2S_2O_5$-Lösung Meerschweinchen subcutan verabfolgt.

Meerschweinchen	Gew.	Menge	Symptome	Bemerkungen
1	695 g	5 ccm 9% neutraler $K_2S_2O_5$	Nach 4 Min. Atmungssteigerung, sehr matt, nach 10 Min. heftiges Zittern der Extremitäten, erschöpft; nach 14 Min. krampfhafte Zuckungen. Nach 18 Min. Sprung. Seitenlage.	Exitus nach 18 Min.
2	750 g	5 ccm 9% nicht neutraler $K_2S_2O^5$	Heftige Atmungssteigerung nach 5 Min. Allgemein sehr ruhig und erschöpft. Krampfhafte Zuckungen nach 14 Min. Seitenlage und Zittern der Extremitäten nach 19 Min., einige unregelmäßige Atemzüge.	Exitus nach 20 Min.

IV. Lokale Wirkung.

Es ist nunmehr festzustellen, welche lokal chemischen Reize die Säure dieser hohen Konzentrationen an der Magenschleimhaut auslöst. Zu diesem Zweck wurden Mäuse seziert, die nach Verabfolgung von 0,2 ccm einer 20% $K_2S_2O_5$-Lösung (sauer) per os nach kurzer Zeit zugrunde gingen. Die frische Magenschleimhaut zeigte im auffallenden Licht unter der Lupe das Bild einer starken Hyperämie und hämorrhagischen Entzündung mit starken erweiterten sternförmigen Gefäßen. Auf dem histologischen mit Hämatoxilin und Eosin gefärbten Präparat sind Anzeichen der beginnenden Verätzung vorhanden: das Epithel ist getrübt, die Zellgrenzen sind zum Teil verwischt. In den Zellen finden sich teilweise undeutliche Kerne. Weit weniger deutlich ist die Magenschleimhaut verändert bei Eingabe von neutralem Kaliummetabisulfit gleicher Konzentration: wohl besteht auch hier eine gewisse Hyperämie, doch ist im histologischen Bild die Zell- und Kernstruktur absolut normal, das Epithel vielleicht etwas trübe.

Es würde also eine saure Lösung von $K_2S_2O_5$ Verätzungen an der Magenschleimhaut hervorrufen, von denen jedoch nicht anzunehmen ist, daß sie in solch kurzer Zeit den Tod herbeiführen könnten oder auch nur zu seiner Beschleunigung beitragen würden. Diese Annahme wird noch verstärkt durch die Tatsache, daß die Verätzungserscheinungen auch vorhanden waren bei solchen Tieren, die mehrfach geringere Konzentrationen von $K_2S_2O_5$-Lösungen in den Magen verabfolgt bekommen hatten (s. früher),

aber am Leben blieben. (Sie wurden später zum Zwecke der Sektion getötet). Die ätzende Wirkung der Säure als auch die Säurewirkung im Blut als Todesursache muß daher ausgeschlossen werden.

V. Zerfall in schweflige Säure.

a) Allgemeine Erscheinungen.

Aus Gefrierpunktsmessungen ergab sich (Zentralbl. f. Physikal. Chemie Bd. 110, 1924), daß in Lösungen Metabisulfite weitgehend als Bisulfite hydralisiert sind:

$$K_2S_2O_5 + H_2O \longrightarrow KHSO_3$$
$$S_2O_5'' + H_2O \longrightarrow 2\ HSO_3'$$

Zu einer Lösung von Kaliummetabisulfit wären also nach diesem Befunde neben K-Ionen fast ausschließlich HSO_3 Ionen vorhanden.

Es wäre demnach noch zu ermitteln, welche Rolle das Anion der Verbindung bei der Vergiftung spielt, da von vorn herein klar ist, daß auch die Natur der Säure (H_2SO_3), die zu diesem Salz mit Kalium verbunden ist, nicht bedeutungslos sein kann. Da sich nach der Formel $K_2S_2O_5$ in schwefligsaures Salz umwandelt, ist auch biologisch zu untersuchen, ob die Wirkungen der schwefligen Säure und unseres Säurerestes die gleichen sind.

Über die schweflige Säure hat E. Rost im Handbuch der experimentellen Pharmakologie von Heffter-Heubner (Band III, S. 389—417 1927) ausführlich geschrieben. Wir benutzen diese Ergebnisse zu Vergleichen.

Wir stellten früher die Wirkung und letale Dosis von neutralisiertem Natriummetabisulfit in Versuchen an Fröschen und Mäusen fest; dabei war sowohl eine Kaliumwirkung wie eine evtl. vorhandene Säurewirkung (Ätzung, Alkalibindung) ausgeschaltet, sodaß nunmehr die tödliche Wirkung nur noch von dem Säureanion ausgehen konnte.

Wir beobachteten an Fröschen zunehmende Mattigkeit und Reaktionslosigkeit die in allgemeine Lähmung überging und schließlich meist ohne weitere Symptome stellte sich der Tod ein; vereinzelt wurden bei sehr hohen Konzentrationen Krämpfe gesehen.

Auch die schweflige Säure (Natriumsulfit) macht bei allen Fröschen Paresen ohne Dyspnoe bei negativem Sektionsbefund; nach Verabfolgung von SO_2 gehen die Tiere rasch unter Kräm-

pfen zugrunde. Bei Mäusen treten ebenso zunächst Mattigkeit und Lähmungen auf, zum Schluß vereinzelt Krämpfe. Nach Rost wirkt am Warmblüter die Einführung der schwefligen Säure von einer gewissen Menge an vergiftend oder tödlich; es läßt sich für jedes Salz der schwefligen Säure ein ziemlich scharf zu begrenzender Wirkungsschwellenwert aufstellen.

b) Zirkulation.

Am isolierten Froschherzen ergab sich in unseren Experimenten folgendes: Eine der Froschringerlösung isotone Lösung von neutralisiertem $Na_2S_2O_5$ — (eine isotone neutrale $K_2S_2O_5$-Lösung hat den sofortigen Herzstillstand in Diastole zur Folge — Kaliumwirkung) — wird dem mit Ringerlösung vorbehandelten und ernährten, isolierten und normal schlagenden Froschherzen zugesetzt. Übereinstimmend werden nach 1—2 Minuten die Schläge langsamer, dann schlägt nur der Vorhof noch einige Male und das Herz steht schließlich in diastolischer Füllung still: auch auf Reize von außen tritt keine Kontraktion mehr auf: diese lähmende Wirkung auf das Herz ist als Wirkung des Säurerestes anzusprechen, da einmal die Lösung isoton ist und dann das Natriumsalz angewandt wurde. E. Rost fand nach Überschreitung des Schwellenwertes einen Herzstillstand in Diastole bei 25 mg SO_2. Auch am Warmblüterherzen wirkt nach Rost die schwefelige Säure durch Abnahme des Tonus und durch Schlagverlangsamung, doch sind diese Erscheinungen entsprechend einer schnellen Oxydation der SO_2 außerordentlich flüchtig. Zur Abtötung bes Herzens sind größere Mengen schweflige Säure erforderlich.

Einem narkotisierten Kaninchen wird 5 ccm einer 10% igen neutralen Natriummetabisulfitlösung in die Vene injiziert: an der freigelegten A. carotis wird der Blutdruck graphisch registriert: Gleich nach der Injektion tritt eine Verlangsamung des Pulses ein, ihre Größe nimmt aber nach 4—5 Minuten eminent zu. Der Blutdruck sinkt nach 1—2 Minuten nach der Injektion sehr schnell von 50 auf 20, nach 5 Minuten nur noch sehr langsam bis er nach ca. 20 Minuten auf den Nullpunkt sinkt. Zum Schluß werden die Pulse unregelmäßig: die Sektion ergibt einen Herzstillstand in Diastole.

In dem entsprechenden Versuch mit Sulfit am Kaninchen unterscheidet Rost 3 Stadien: 1. Blutdrucksenkung unter sekundärer Vergrößerung der Pulse, 2. Verlangsamung der Pulse bei

niedrigstehendem Blutdruck, 3. Arrhythmie, Lähmung des Herzmuskels, Herzstillstand in Diastole.

Demnach kommen den Salzen von Natriummetabisulfit eben die gleichen Wirkungen zu, wie das von der schwefligen Säure beschrieben wird.

c) Blutfarbstoff.

In der Wirkung von SO_2 und Natriummetabisulfit auf das Blut scheint sich jedoch eine Verschiedenartigkeit in der Wirkung zu ergeben. Nach Pfeiffer (Heffter-Heubner, Handbuch der Toxikologie Bd. III, 1 S. 393 1927) wird durch Sulfite das Blut nicht reduziert. Nach Rost wird verdünntes Blut durch SO_2 dunkel und später braun.

Im Versuch mit Natriummetabisulfit ergab sich eine Reduktion des Oxyhämoglobins: Durch Verdünnung wurde eine mit Soda neutralisierte isotone $Na_2S_2O_5$-Lösung hergestellt; die Isotonie wurde durch Gefrierpunktsmessung ermittelt. ($\triangle = -0{,}56^0$). Zu 3 ccm der Lösung wurden 5 Tropfen Kaninchenblut hinzugesetzt; darauf tritt eine rotviolette Verfärbung des Blutes ein. Im Spektroskop zeigt sich ein breiter Streifen im Grünen, der sich nach kräftigem Umschütteln in 2 schnell wieder verschwindende Streifen umwandelt. Es tritt also durch $Na_2S_2O_5$ eine Reduktion des Blutes ein.

Nach Vergleich der Versuchsergebnisse besteht jedoch in der pharmakologischen Wirksamkeit kein wesentlicher Unterschied zwischen der schwefligen Säure und dem Natriummetabisulfit. Das Wirkungsbild ist gekennzeichnet in erster Linie durch zentrale Lähmungen mit vorwiegender Beteiligung des Gefäß- und Atemzentrums (Heffter-Heubner: Experimentelle Phamakologie Bd. III, 1, S. 411, 1927). Zur Theorie der Wirkung der schwefligen Säure ist zu bemerken, daß außer Säurewirkung (nebst Alkalientziehung im Blut) und Salzwirkung mehr oder weniger eine spezifische Sulfitwirkung für den Effekt verantwortlich zu machen ist.

VI. Wirkung der Konzentration an sich.

Eine Konzentrationswirkung dieses Salzes ist nach alledem nicht wahrscheinlich; um festzustellen, ob ihr bei einer tödlichen Vergiftung überhaupt eine entscheidende Rolle zufällt, wurde an 2 etwa gleichgewichtigen Meerschweinchen experimentiert. Einem

Meerschweinchen von 850 g wurde 1 g $K_2S_2O_5$ in 5 ccm Wasser subcutan verabfolgt. Das Tier ermattete schnell bei lebhafter Ventilation; nach 7 Minuten traten Krämpfe der Extremitätenmuskulatur auf, nach 10 Minuten Seitenlage und nach 11 Minuten Exitus. Einem zweiten Meerschweinchen von 800 g wurde ebenfalls 1 g $K_2S_2O_5$ aber jetzt in 15 ccm Wasser, einer wesentlich schwächeren Konzentration, subcutan gegeben. Auch hier machte das Tier nach einigen Minuten einen erschöpften Eindruck und schleppte sich nur mühsam vorwärts; nach 10 Minuten erfolgten Krämpfe und heftiges Schnappen nach Luft, (Zwerchfellkrampf) nach 14 Minuten Rückenlage und Exitus.

Demnach kommt es nicht auf die Konzentration an, in der Kaliummetabisulfit verabfolgt wird um tödlich zu wirken, sondern lediglich auf die auf einmal gegebene absolute Menge des Salzes.

Zusammenfassung.

Somit ergibt sich, daß der Giftigkeit von Kaliummetabisulfit in erster Linie eine spezifische Kaliumwirkung zugrunde liegt. Jedoch erhöht das Säureanion, die schweflige Säure, durch seine allgemein schädigende Wirkung im Sinne einer Lähmung, die Giftigkeit in erheblichem Maße. Es liegt eine kombinierte Wirkung des Kation (als spezifische Kaliumwirkung) und des Anion im Sinne der beschriebenen Symptome vor. Trotz des verhältnismäßig hohen Säuregrades der Lösung läßt sich experimentell eine Säurevergiftung ausschließen; auch hat sich nicht ergeben, daß durch Epithelschädigung der Magenschleimhaut der Vergiftungsvorgang anders verliefe als bei subcutaner Applikation. Bei resorptiver Wirkung vom Magen aus können so geringe Konzentrationen, die sehr schnell zum Tode führen, eine tödlich wirkende Gastritis im Sinne einer Verätzung noch lange nicht hervorrufen.

Literatur.

1. Förster, F., Brosche, A. und Norberg-Schulz, Chr.: Über die schwefligsauren Salze des Natriums und des Kaliums. Zeitschr. f. physikal. Chemie Bd. 110 S. 435 (1924).
2. Kieses, Karl: Zur Chemie und chemischen Untersuchung der Fixierbäder. Photographische Ind. 32 696-98 20/6. 1934. Beuel a. R.
3. Kunkel: Handbuch der Toxikologie.
4. Rost, E.; Handbuch der experimentellen Pharmakologie von Heffter-Heubner. Bd. III. S. 389—417 (1937).

Lebenslauf.

Am 13. Juli 1912 wurde ich als Sohn des Studienrats Arthur Reinhard in Duderstadt/Han. geboren. Mit dem 6. Lebensjahr kam ich daselbst zur Volksschule. Von 1922—31 besuchte ich das Staatl. Gymnasium zu Duderstadt, wo ich im März 1931 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte in München zunächst Philologie, dann Medizin. Im Wintersemester 1932 ging ich nach Göttingen. Das Physikum bestand ich daselbst im Sommersemester 1934, die medizinische Staatsprüfung im Wintersemester 1937/38. Seit dieser Zeit bin ich an der Dermatologischen Universitätsklinik und an der Universitäts-Kinderklinik in Göttingen als Medizinalpraktikant tätig gewesen.